



Secția Farmacovigilență și
Studii Clinice (SFSC)
Agenția Medicamentului și
a Dispozitivelor Medicale
Str. Korolenko 2/1
Chișinău, MD-2028
+373 22 884 338
farmacovigilenta@amdm.gov.md

CUPRINS

Editorial

Introducere despre
farmacovigilență.....1

Senzibilizarea publicului larg
referitor la farmacovigilență pe
rețelele de socializare.....2

Știați că...?

Medicamentele și efectele lor
benefice neașteptate.....3

Întrebări/răspunsuri

Claritromicina și disgeuzia.....3

Cazuri marcante de farmacovigilență

Tiroidită subacută după vaccinarea
anti-COVID-19.....4

Priapism după administrarea
azitromicinei.....4

Informații noi privind
siguranța
medicamentelor.....5

*Au participat la elaborarea acestui
număr:*

*Diana Dragan, Eugeniu Demineț, Elvira
Istrati, Ecaterina Guzinski*

EDITORIAL

Introducere despre farmacovigilență

Istoria reglementării medicamentelor se întinde cu mult înainte de secolul al XX-lea. De-a lungul timpului, evenimentele farmaceutice dăunătoare au condus la stabilirea reglementărilor care au definit noțiunile de medicamente eliberate pe bază de rețetă și medicamente eliberate fără prescripție medicală, au introdus norme ce reglementează procedurile de autorizare a produselor medicamentoase precum și cele de control și monitorizare a informațiilor despre medicamente, inclusiv cu caracter publicitar, destinate consumatorilor.

În prima jumătate a secolului XX, încă existau lacune în testarea siguranței medicamentelor. Un exemplu în acest sens este una dintre cele mai grave catastrofe farmaceutice din istorie, din care s-au învățat multe lecții dificile - tragedia talidomidei.

Talidomida a fost un medicament introdus la sfârșitul anilor 1950 (1957) în calitate de sedativ, dar comercializat și utilizat pe scară largă în mai multe țări pentru a combate greața matinală la femeile însărcinate. În unele țări, a fost chiar vândut fără prescripție. La începutul anului 1961, doctorul William McBride, obstetrician australian, a fost printre primii care a dat un semnal de alarmă cu privire la utilizarea talidomidei, ca urmare a asistării nașterilor unor bebeluși cu focomelie. Într-o scrisoare publicată în jurnalul medical The Lancet în decembrie 1961, el a descris observațiile sale cu privire la o creștere a ratei defectelor congenitale, despre care suspecta că s-ar fi datorat utilizării talidomidei de către femeile însărcinate. În scrisoarea sa, acesta i-a întrebat în mod explicit pe cititorii jurnalului dacă comunitatea medicală globală a experimentat evenimente similare. Aproximativ în același timp, un medic german, Widukind Lenz, a identificat aceeași legătură dintre administrarea medicamentului și nașterea copiilor cu malformații, documentând cazuri similare în toată Germania. Ulterior, medicamentul a fost interzis rapid și retras de pe piață.

Putem considera că acesta este unul dintre primele exemple în care evenimentele adverse rare au putut fi evaluate utilizând cunoștințele colectate ca urmare a raportării din partea comunității globale.

Talidomida a fost cel mai mare dezastru medical provocat de om vreodată. Peste 10.000 de copii s-au născut cu o serie de malformații severe și debilitante, împreună cu un număr necunoscut de decese fetale. Această catastrofă a schimbat cursul istoriei medicale, determinând multe evoluții semnificative în anii care au urmat.

Scandalul cu talidomida a determinat începutul colectării la nivel național și internațional a rapoartelor de reacții adverse pentru a îmbunătăți siguranța medicamentelor, stabilind bazele farmacovigilenței, definită ca „știința și activitățile legate de detectarea, evaluarea, înțelegerea și prevenirea efectelor adverse sau a oricărei alte probleme legate de medicamente”. Pentru mai multe informații referitoare la activitățile de farmacovigilență din Republica Moldova – accesați site-ul AMDM.





Uppsala Monitoring Center (UMC) este o fundație independentă, non-profit și un centru pentru servicii internaționale și cercetare științifică.

UMC a fost înființată în Uppsala, Suedia în 1978 ca Centrul de colaborare al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru monitorizarea internațională a siguranței medicamentelor. UMC operează aspectele tehnice și științifice ale rețelei mondiale de farmacovigilență a OMS.

Personalul de experți lucrează în echipe specializate pentru a sprijini țările membre ale Programului OMS pentru monitorizarea internațională a medicamentelor și pentru a dezvolta farmacovigilența într-o protecție pacienților.

EDITORIAL

Senzibilizarea publicului larg referitor la farmacovigilență pe rețelele de socializare

Autoritățile de reglementare se bazează pe raportarea reacțiilor adverse la medicamente (RA) pentru a se asigura că medicamentele de pe piață au un profil corespunzător de siguranță. Din păcate, toate sistemele de raportare suferă de sub-raportare. De aceea, Uppsala Monitoring Center coordonează anual o campanie de social media pentru a sensibiliza pacienții și publicul cu privire la sistemele de farmacovigilență și pentru a promova recunoașterea și raportarea suspiciunilor de RA.

Timp de o săptămână în fiecare an, autoritățile de reglementare ale medicamentelor din întreaga lume împărtășesc simultan materiale de campanie pe canalele lor de socializare, cu hashtag-ul #MedSafetyWeek. Campania din 2020 a solicitat pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății să raporteze toate efectele secundare, în special cele asociate tratamentelor noi sau experimentale.

Următoarea campanie se va desfășura în perioada 1-7 noiembrie 2021, iar tema va fi siguranța vaccinurilor.

Cu această ocazie vă îndemnăm să vă aliniați eforturilor noastre comune de a asigura profilul corespunzător de siguranță a vaccinurilor. Pentru aceasta, nu ezitați să raportați orice RA suspectate care vă sunt aduse la cunoștință în urma vaccinării pacienților sau administrării produselor medicamentoase prin diversele metode de raportare disponibile pe [site-ul AMDM](#). Totodată, urmăriți-ne pe pagina noastră de Facebook – AMDM Farmacovigilența, pentru mai multe informații. Fiți pe fază 😊



ȘTIAȚI CĂ...?

Consumul de medicamente este inerent legat atât de efectele benefice asupra sănătății, cât și de apariția reacțiilor adverse. Cu toate acestea, pe lângă apariția reacțiilor adverse, un medicament poate avea, de asemenea, un efect benefic neașteptat asupra sănătății pacientului, care nu are legătură cu indicația pentru care acesta a fost prescris.

Acest tip de manifestări reprezintă de asemenea obiectul supravegherii prin activitățile de farmacovigilență, în scopul identificării eventualelor noi indicații.

Un exemplu răsunător în acest sens îl reprezintă utilizarea fenobarbitalului - un agent sedativ, în condiții off-label (în afara indicațiilor din RCP) pentru tratamentul hiperbilirubinemiei la nou-născuții cu icter neonatal. Conform unui studiu, fenobarbitalul în combinație cu fototerapia poate ameliora icterul nou-născuților, ducând la o scădere mai rapidă a bilirubinei serice totale și, prin urmare, la evitarea eventualelor transfuzii de sânge, comparativ cu monoterapia cu fototerapie.^[1]

[1] Kaabneh, M. A., Salama, G. S., Shakkoury, A. G., Al-Abdallah, I. M., Alshamari, A., & Halaseh, R. A. (2015). Phenobarbital and Phototherapy Combination Enhances Decline of Total Serum Bilirubin and May Decrease the Need for Blood Exchange Transfusion in Newborns with Isoimmune Hemolytic Disease. *Clinical medicine insights. Pediatrics*, 9, 67–72.

ÎNTREBĂRI/RĂSPUNSURI

Poate claritromicina provoca disgeuzie?

O pacientă de 31 de ani ne-a contactat pentru a raporta apariția senzației de amărăciune, suspectând că a fost provocată de administrarea claritromicinei, întrucât această manifestare se acutiza la fiecare priză a medicamentului, pe întreaga durată a tratamentului (7 zile). Disgeuzia a dispărut o dată cu finalizarea tratamentului. Tratamentul concomitent administrat a fost fluconazolul.

Pentru a evalua eventuala relație de cauzalitate dintre administrarea produsului suspectat claritromicina și apariția disgeuziei, am consultat rezumatul caracteristicilor produsului (RCP). Conform acestuia, disgeuzia este menționată în lista de reacții adverse, cu o incidență frecventă ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

În paralel, am consultat literatura științifică. Într-un studiu amplu, autorii au analizat relația dintre administrarea antibioticelor și tulburările de gust și miros, prin accesarea sistemului de raportare a evenimentelor adverse al Federației pentru Alimente și Medicamente, SUA, și evaluarea acestora din punct de vedere statistic.^[2] Astfel, s-a constatat că agenții chimioteraputici, alte medicamente anticanceroase, inhibitorii ECA și antibioticele induc disgeuzie. S-a stabilit că majoritatea tulburărilor de gust și miros, în cazul administrării macrolidelor și fluorochinolonei, s-au dezvoltat în decurs de o lună după finalizarea tratamentului.

În plus, s-a observat că în cazurile severe de tulburări ale gustului și mirosului cauzate de macrolide și fluorochinolone, acestea pot căpăta un caracter permanent. Când au fost datorate macrolidelor, 58% dintre reacțiile adverse au durat mai mult de o săptămână; iar în 7% din cazuri, tulburările de gust și miros s-au menținut mai mult de 150 de zile de la administrarea medicamentului.

Autorii au examinat minuțios caracteristicile tulburărilor de gust și miros în funcție de sex. Rezultatele au arătat că tulburările gustului și mirosului induse de antibiotice au fost mai frecvente la femei decât la bărbați. În plus, au demonstrat că persoanele în vârstă (≥ 60 de ani), prezintă mai multe șanse de a dezvolta tulburări ale gustului și mirosului în urma administrării antibioticelor, în comparație cu persoanele mai tinere.

[2] Kan, Y., Nagai, J., & Uesawa, Y. (2021). Evaluation of antibiotic-induced taste and smell disorders using the FDA adverse event reporting system database. *Scientific reports*, 11(1), 9625. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88958-2>



CAZURI MARCANTE DE FARMACOVIGILENȚĂ SFSC

Tiroidită subacută după vaccinarea anti-COVID-19

O pacientă de 37 de ani, imunizată pe 27.05.2021 cu COVID-19 vaccine NRVV Ad26 a manifestat pe 28.05.2021 efecte adverse post imunizare: apariția unei formațiuni solitare în regiunea lobului stâng al glandei tiroide (prezumativ: ganglion limfatic), de mărimea unui grăunte, care până la 07.06.2021 a crescut până la dimensiunea unei nuci mari, durere la palpare. La fel au apărut mici formațiuni inflamate în regiunea cervicală, supraclaviculară stângă și temperatura 37,8°C. În intervalul 07.06.2021 – 08.06.2021 au apărut erupții neînsemnate pe spate. Pacienta a fost consultată de medicul endocrinolog, ORL, chirurg. Au fost efectuate: hemoleucograma (limfocitoză ușoară: 38%), analiza biochimică a sângelui (fără devieri de la normă), markerii serici ai glandei tiroide (T3 total 1,83 ng/mL; T4 178 nmol/L), radiografia cutiei toracice (fără particularități), ultrasonografia glandei tiroide (noduli tiroidieni bilateral 8*8 mm, 22*20 mm, cu incluziuni hiperecogene de 2-3 mm.)

Diagnosticul prezumtiv:

Limfadenită acută, cu evoluție progresivă, rezistentă la tratament. Tiroidită subacută. A urmat tratament ambulator cu antibiotice și desensibilizante. La data de 08.09.2021 markerii serici ai glandei tiroide: T3 total 2,01 ng/mL; T4 169 nmol/L. La data de 06.10.2021: starea generală cu ameliorare.

Incidența la nivel global a RA:

Conform bazei internaționale de date a reacțiilor adverse VigiBase, aceasta RA constituie singurul caz înregistrat la nivel național, iar incidența la nivel global este de 201 cazuri la toate vaccinurile COVID-19.

Autorii unui review al literaturii de specialitate au constatat că tiroidita autoimună poate fi o manifestare a sindromului autoimun inflamator indus de excepții - prezentat de Shoenfeld și Agmon-Levin în 2011, când au observate cazuri

clinice de tiroidită Hashimoto și / sau tiroidită subacută după expunerea la vaccinuri.^[1]

Priapism după administrarea azitromicinei

Un pacient de 30 ani a raportat prin e-reporting (raportare prin portalul electronic al AMDM) apariția diareei, nervozității, tahicardiei, cât și a unei erecții neașteptate în urma administrării antibioticului azitromicină, doza nictemerală 500mg x 1 dată/zi, pe o durată de 3 zile, prescris pentru un proces inflamator septic dentar. Dacă diareea și tahicardia sunt evenimente așteptate la administrarea acestui produs medicamentos, erecția (priapism) constituie o reacție neașteptată conform RCP-ului produsului.

Incidența la nivel global a RA:

Priapismul iatrogen reprezintă o situație foarte rară pentru fiecare medicament administrat izolat. Datele din literatură sunt disponibile ca „rapoarte de caz”.^[2] De cele mai multe ori mecanismul farmacologic al apariției priapismului este necunoscut: sunt menționate fenomene imunoalergice, mai ales pentru heparină^[2], sau efectele de blocare α -adrenergice ale psihotropelor.^[3]

În lista medicamentelor implicate în apariția priapismului indus farmacologic, chiar dacă aceste cazuri rămân excepționale, se numără: anticoagulantele (heparina, warfarina), antihipertensivele (dihidralazina, guanetidina, labetalolul, nifedipina, fenoxibenzamina, prazosina), antidepresivele și antipsihoticele (trazodona, hipnoticele, clozapina, diazepamul, oxcarbazepina, aripiprazolul, litiul, risperidona), α -blocanții (tamsulosina, doxazosina, terazosina, prazosina), hormonii (testosteronul).^[3]

Este important ca aceste manifestări adverse să fie recunoscute de specialiști pentru a putea înlocui produsul medicamentos suspectat și pentru a asigura observația tratamentului de către pacient.

[1] Watad A, David P, Brown S, Shoenfeld Y. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants and Thyroid Autoimmunity. Front Endocrinol (Lausanne). 2017 Jan 24;7:150. doi: 10.3389/fendo.2016.00150. PMID: 28167927; PMCID: PMC5256113.

[2] Giuliano, F., & Droupy, S. (2013). La iatrogénie médicamenteuse en médecine sexuelle. Progrès En Urologie, 23(9), 804–810. doi:10.1016/j.purol.2013.01.008

[3] Greiner T, Schneider M, Regente J, Toto S, Bleich S, Grohmann R, Heinze M. Priapism induced by various psychotropics: A case series. World J Biol Psychiatry. 2019 Jul;20(6):505-512. doi: 10.1080/15622975.2018.1520396. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30208753.



Noi informații privind siguranța medicamentelor

Rolul unui program de farmacovigilență este de a identifica semnale care, la o evaluare ulterioară, conduc la identificarea reacțiilor adverse „necunoscute” la medicamente sau insuficient înțelese, care nu ar fi putut fi identificate în perioada de pre-autorizare. Astfel de reacții adverse se pot datora efectelor farmacologice ale medicamentului necunoscute anterior, efecte idiosincrazice (mecanisme subiacente nerecunoscute), interacțiuni medicament-medicament, interacțiuni medicament-alimente, factori individuali (cum ar fi factorii farmacogenomici), erorile medicamentoase, etc. După identificarea semnalului, se întreprind măsuri de reglementare corespunzătoare pentru a preveni sau minimiza riscul (vedeți tabelul de mai jos).

În Republica Moldova, în perioada august-septembrie 2021, ca urmare a identificării unor semnale privind siguranța, au fost propuse și aprobate de Comisia Medicamentului modificări în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și în prospectul pentru pacient (PP) a anumitor produse cu privire la actualizarea informației de siguranță:

PRODUS	SEMNAL DE SIGURANȚĂ	ACTUALIZAREA INFORMAȚIEI
COVID-19 Vaccine Janssen	<p>Semnal de siguranță despre Sindromul Guillain-Barré (SGB)</p> <p>Semnal de siguranță privind contraindicația utilizării vaccinului COVID – 19 Vaccine Janssen la persoanele cu antecedente de sindrom de extravazare</p>	<p>SGB va fi menționat ca reacție adversă foarte rară la COVID-19 Vaccine Janssen și se va include o atenționare în RCP.</p> <p>Va fi inclusă în RCP contraindicația utilizării vaccinului COVID – 19 Vaccine Janssen la persoanele cu antecedente de sindrom de extravazare.</p>
Ceftriaxonum	<p>Semnal de siguranță privind riscul de dezvoltare a hepatitei.</p>	<p>În RCP-ul produsului vor fi introduse printre tulburările hepatobiliare, cu frecvență „necunoscută”: hepatită și hepatită colestatică, de obicei reversibilă după oprirea tratamentului cu ceftriaxonă.</p> <p>Aceeași informație se va regăsi în PP-ul produsului, informând pacienții despre reacții adverse posibile, cu o frecvență „necunoscută”: probleme ale vezicii biliare și/sau ale ficatului, care pot cauza durere, greață, vărsături, senzație de rău și stare de rău, îngălbenirea pielii, mâncărimi, urină neobișnuit de închisă la culoare și scaune de culoarea argilei.</p>
Donepezilum	<p>Semnal de siguranță privind riscul de tulburări cardiace de conducere, inclusiv prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor</p>	<p>În RCP-ul produsului vor fi introduse noi informații. Printre atenționări și precauții speciale pentru utilizare vor fi menționate afecțiunile cardiovasculare:</p> <p>„După punerea pe piață au existat rapoarte privind prelungirea intervalului QTc și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5 și 4.8). Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente preexistente sau familiale de prelungire a</p>



		<p>intervalului QTc, la pacienții tratați cu medicamente care afectează intervalul QTc sau la pacienții cu boală cardiacă preexistentă relevantă (de exemplu, insuficiență cardiacă necompensată, infarct miocardic recent, bradiaritmii) sau tulburări electrolitice (hipokaliemie, hipomagneziemie). Poate fi necesară monitorizarea clinică (ECG).”</p> <p>De asemenea vor fi actualizate informațiile despre interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune : „Au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QTc și de torsadă a vârfurilor în cazul administrării de donepezil. Se recomandă precauție atunci când donepezil se utilizează concomitent cu alte medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QTc și poate fi necesară monitorizarea clinică (ECG). Printre exemple se numără:</p> <p>Antiaritmice din clasa IA (de exemplu, chinidină);</p> <p>Antiaritmice din clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol);</p> <p>Anumite antidepressive (de exemplu, citalopram, escitalopram, amitriptilină);</p> <p>Alte antipsihotice (de exemplu, derivați de fenotiazină, sertindol, pimozidă, ziprasidonă);</p> <p>Anumite antibiotice (de exemplu, claritromicină, eritromicină, levofloxacină, moxifloxacină)”.</p> <p>În plus, va fi actualizată lista reacțiilor adverse pentru a menționa „tulburări cardiace cu frecvență necunoscută: tahicardie ventriculară polimorfă, inclusiv torsada vârfurilor; interval QT prelungit pe electrocardiogramă”, cât și „leziuni și intoxicații frecvente: Accidente, inclusiv căderi accidentale”.</p> <p>În paralel, vor fi efectuate modificări ale PP-ului pentru a include „Atenționări și precauții”:</p> <p>„Înainte să luați [denumirea medicamentului], adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți sau ați avut: o afecțiune cardiacă (cum ar fi bătăi neregulate sau foarte lente ale inimii, insuficiență cardiacă, infarct miocardic);</p> <p>o afecțiune cardiacă numită „interval QT prelungit” sau antecedente de anumite ritmuri anormale ale bătăilor inimii, numite torsada</p>
--	--	---



		<p>vârfurilor sau dacă cineva din familia dumneavoastră are „interval QT prelungit” concentrații mici de magneziu sau potasiu în sânge.”</p> <p>La rubrica „[Denumirea medicamentului] împreună cu alte medicamente ” va fi inclusă atenționarea: „În special, este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele tipuri de medicamente: medicamente pentru probleme ale ritmului bătăilor inimii (de exemplu, amiodaronă, sotalol și chinidină); depresie (de exemplu, citalopram, escitalopram, amitriptilină), medicamente pentru psihoze (de exemplu, pimozidă, sertindol, ziprasidonă), medicamente pentru infecții bacteriene (cum ar fi claritromicină, eritromicină, levofloxacină, moxifloxacină)”.</p> <p>Totodată, vor fi menționate printre reacții adverse posibile cu frecvență necunoscută: „Modificare a activității inimii care poate fi observată pe o electrocardiogramă (ECG) numită „interval QT prelungit”, „Bătăi rapide, neregulate ale inimii, leșin, care ar putea fi simptome ale unei afecțiuni care pune viața în pericol, numită torsada vârfurilor”.</p>
Octreotidum	Semnal de siguranță privind riscul de insuficiență pancreatică exogenă	<p>În RCP-ului produsului vor fi incluse atenționări și precauții speciale pentru utilizare cu referire la funcția pancreatică: „La unii pacienți cărora li s-a administrat tratament pe bază de octreotidă pentru tumori neuroendocrine gastroentero-pancreatice s-a observat insuficiență pancreatică exogenă (IPE). Printre simptomele de IPE se numără steatoreea, scaunele moi, balonarea abdominală și scăderea ponderală. La pacienții simptomatici trebuie se ține cont de screeningul și tratamentul adecvat pentru IPE, conform ghidurilor clinice.”</p> <p>Totodată, în PP-ul produsului pacienții vor fi atenționați că este posibil să fie necesar ca medicul să verifice funcția enzimatică a pancreasului.</p>
COVID-19 Vaccine Moderna	Riscul de dezvoltare a miocarditei și pericarditei	<p>Informațiile despre produs în RCP vor fi actualizate pentru a include miocardita și pericardita ca reacții adverse cu frecvență</p>



		<p>necunoscută. În plus vor fi menționate atenționări și precauții - profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui:</p> <ul style="list-style-type: none"> • să fie atenți la semnele și simptomele miocarditei și pericarditei la persoanele vaccinate cu aceste vaccinuri; • să informeze persoanele vaccinate că trebuie să solicite asistență medicală imediată dacă au următoarele simptome care sugerează miocardita și pericardita după vaccinare - dureri toracice (acute și persistente), palpitații sau dificultăți de respirație. Este posibil ca persoanele cu miocardită sau pericardită să necesite tratament de specialitate; • să consulte ghidurile specializate și / sau să consulte un specialist (de exemplu cardiologi) pentru a diagnostica și trata aceste afecțiuni. <p>O comunicare directă în acest sens urmează să fie adresată profesioniștilor din domeniul sănătății.</p> <p>La fel va fi actualizat PP-ul produsului pentru a informa pacienții despre posibilitatea apariției acestor afecțiuni – posibilitate care este foarte mică. Pacienții ar trebui să fiți atenți la simptome, astfel încât să poată primi un tratament medical prompt pentru a se recupera și pentru a evita complicațiile. Pacienții vor fi informați că trebuie să solicite imediat asistență medicală dacă au următoarele simptome după vaccinare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dificultăți de respirație; - bătăi puternice ale inimii care pot fi neregulate; - durere în piept.
--	--	--

